

ДОРИ БИЛАН ҚОПЛАНГАН СТЕНТЛАРНИНГ ЯНГИ АВЛОДИ. КЛИНИК ТЕКШИРУВ НАТИЖАЛАРИ

А.С. КУРБАНОВ, Х.Г. ФОЗИЛОВ, Б.А. ЮЛДАШЕВ

Республика ихтисослашган кардиология Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

NEW GENERATION STENTS COATED WITH MEDICINES, RESULTS OF CLINICAL TRIALS

A.S. KURBANOV, H.G. FOZILOV, B.A. YULDASHEV

Republican Specialized Center of Cardiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ СТЕНТОВ ПОКРЫТЫЕ ЛЕКАРСТВОМ, РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.С. КУРБАНОВ, Х.Г. ФОЗИЛОВ, Б.А. ЮЛДАШЕВ

Республиканский специализированный Центр кардиологии, Республика Узбекистан, Ташкент

XXI аср бошларида дори қопламали стентларни (ДҚС) киритилиши юрак ишемик касалликларида реваскуляризация стратегиясини кескин ўзгартирди. Мақсадли стеноз ва катта кардиал асоратларни қайта аралашувлар частотасини сезиларли даражада камайтириш хисобига, оддий металл стентларга караганда ДҚС қўллаш билан тери оркали коронар аралашувлар юрак ишемик касалликлари (ЮИК) бўлган беморларда реваскуляризация стратегиясида тезда доминат ҳолатни эгаллади. Биринчи авлод ДҚС (Cypher, Taxus) қўллаш билан эришилган ривожланишга карамасдан катта кардиал асоратлар частотаси (ўлим кўрсаткичи, миокард инфаркти, зарарланишдаги қайта аралашувлар) 5 йил давомида юқориликча қолди ва 20% га яқинлашди [1]. Биринчи авлод ДҚС эраси асосий муаммолари кечки ва жуда кечки стент тромбози ҳамда, томир тешигини кечки юқотилиши билан номоён бўлди. Биринчи авлод ДҚС нинг келтирилган «камчиликлари» ишлаб чиқарувчиларни ДҚС нинг янги авлодини яратишга мажбур қилди.

Дори қопламали стентларни биринчи авлоди. Коронар артерияларда стентлар имплантацияси тиббиёт амалиётига баллонли дилатация қилинган беморларни, даволаш натижаларни яхшилаш мақсадида, ўткир окклюзия ва томир девори қайта ёпилиш частотасини камайтириш учун киритилган. Оддий металл стентларни қўллаш уларга бўлган ишончни бир томондан оқлади, бироқ кейинги даврда рестенозни ривожланиши, баллонли дилатациядагига караганда частотаси бироз кам бўлсада моҳиятан қайта аралашувлар ҳолатини ўзгартирмади [2].

Сиролимус билан қопланган стентлар. Сиролимус (Рапамицин) биринчи марта 1975 йилда Пасха ороли тупроғи намунасида ажратиб олинган *Streptomyces hygroscopicus* ишлаб чиқарадиган замбруғга қарши восита сифатида аниқланган [3]. Хужайра моделига ва

жониворларда эксперимент ўтказганда сиролимус силлиқ мушак толали хужайралар пролиферациясида ва миграциясини ингибирлади, энг асосийси у яллиғланишга қарши самарадорлик эгаллади [4,5]. SIRIUS текширувида 1058 та ЮИК стабил формаси бор беморларда оддий металл стентлар ва дори қопламали Cypher стентлари қўлланилган беморлар гуруҳидан рандомизирланди. Шунинг эътиборга олиш керакки, келтирилган стент сиролимус билан қоплаган [6], 6 ойдан кейинги муддатда ўтказилган коронарография ўртача кўрсаткич сиролимус қопламали стентлар учун тешикни кечки юқотилиши ўртача $0,17 \pm 0,45$ мм, оддий стентларда $1,00 \pm 0,70$ ммни кўрсатди. 9 ой кузатув мобайнида кўзда тутилган зарарланишда реваскуляризация (Target Lesion Revascularization), сиролимус қопламали стентлар қўлланилган беморлар гуруҳида сезиларли камайди (4.1% vs 16.6% ; $P < 0.001$).

Паклитаксел қопламали стентлар. Рестенозга нисбатан хайратланарли самарадорликни паклитаксел дори қопламали стент - TAXUS намоён қилди. TAXUS IV беморлар текширув ўтказилганда 1 314 та ЮИК стабил шакли билан оғриган имплантация қилинган стент турига қараб рандомизация қилинди: оддий металл ва «TAXUS» стенти қўлланган беморлар. Беморларни 9 ойлик кузатув муддати давомида, стент ичи тешигини кечки юқотилиши ўртача кўрсаткичидан «TAXUS» стенти имплантациясидан кейин $0,39 \pm 0,50$ мм, дори қопламасиз стенти $0,92 \pm 0,58$ мм ($P < 0.001$) ташкил қилди, худди шундай кўзда тутилган қайта реваскуляризация частотаси ҳам (TLR), (3.0% vs 11.3% ; risk ratio [RR]=0.27; 95% confidence interval [CI], 0.16-0.43; $P < 0.001$) икки гуруҳ беморлар ичида статистик фаркка эга бўлди [7].

Биринчи авлод дори билан қопланган стентларнинг клиник текшируви. Сиролимус ва паклитаксел қопламали стентларни эффективлигини ўрганиш учун урта кенг

камровли текширув ўтказилган. REALITY текширувида, ЮИКни стабил шакли билан 1386 та бемор киритилган, 8 ой кузатувдан сўнг сиролимус қопламали «Cypher» ва паклитаксел қопланган «Taxis» стентлари ўртасида бинар рестенозни қайталаниш даражасини оралиғида ишончли фарқ топилмади. (9.6% vs 11.1%; $P=0.31$). Бироқ, қон томирини ички юзасини кечки юқотилиши каби кўрсаткичда ишончли фарқ топилди, кузатилишича, узок муддатларда сиролимус билан қопланган стентлар тож қон томир ички юзасини оз микдорда юқолиши билан ассоцирланар экан ($0.09\pm 0.43\text{мм}$ vs $0.31\pm 0.44\text{мм}$; $P<0.001$). Стентни тромбози ривожланиш частотаси паклитаксел қопламали стент имплантацияланган беморларда кўпроқ учрайди (0.7% vs 1.9%, $RR=0.37$; 95% CI, 0.13-0.49; $P=0.06$) [8].

SORT OUT II текширувига турли шаклдаги ЮИК (турғун ва нотурғун стенокардия, ST сегментини кўтарилиши ва кўтарилишисиз бўлган) 2098 та бемор киритилган, улар турли хил стент ўрнатилиши билан ажратилган: 1 гуруҳ сиролимус қопламали стентлар ўрнатилган ва 2 гуруҳ беморларга паклитаксел қопламали стентлар ўрнатилган. Иккала стент тури ҳам ўрнатилган беморлар салбий кордиал ҳолатларни аниқлаш мақсадида 18 ойдан кўп муддатда текширилган. Бу текширувда ККА (катта кардиал асоратлар)ни ривожланиш даражасида иккала гуруҳ беморларида ҳам статистик сезиларли фарқ бўлмаган (9.3% vs 11.2%; $P=0.16$) [9]. Қайтага REALITY текширувида бутунлай зарарланишда қайта аралашув (TLR) (4.5% vs 5.9%; $P=0.14$) ва стент тромбозини ривожланиш частотаси (2.5% vs 2.9%; $P=0.60$) иккала турдаги стентда ҳам мутаносиб бўлган.

Турли шаклдаги ЮИК (турғун зўриқиш стенокардияси, ўткир коронар синдром билан беморлар) оғриган 1000 дан ортик беморларда ҳам SIRTAX текширув ўтказилган, уларга ҳам икки турдаги стент ўрнатилган: сиролимус ва паклитаксел билан қопланган стентлар. Бу текширувни асосий мақсади 5 йил ичида узок кутилган натижаларни ангиографик баҳо бериш бўлган. Биринчи ва охириги нукталар сифатида сиролимус билан қопланган стентлар фойдаланилган беморларда, 9 ойлик кузатувда, ўткир миокард инфаркти шошилинич АКШ операцияси, ўлим, инсульт каби комбинациялашган кўрсаткичлар частотаси қабул қилинган (6.2% vs 10.8%; $P=0.009$). Қон томирни бутунлай зарарланишда сиролимус билан қопланган стентлар имплантация қилинганда, қайта реваскуляризация частотасини ишончли статистик куйи даражада

бўлиши аниқланди (4.8% vs 8.3%; $P=0.03$). Узок даврдаги диагностик коронарографияда рестеноз частотаси паклитаксел қопламали стентлар ўрнатилган беморлар гуруҳида юқори бўлган (11.7% vs 6.6%; $P=0.02$). Стент тромбози ривожланиш частотаси гуруҳлар ўртасида деярли фарқ бўлмайди (сиролимус билан қопланган стентлар 2.0%; паклитаксел билан қопламали стентлар 1.6%; $P=0.62$) [10].

Xience V ва Cypher стентларини таққослаш. Эверолимус ва сиролимус қопламали стентларни таққослашдаги маълумотлар иккита текширувдан олинган. SORT OUT IV кенг қамровли текширувлардан бири бўлиб, унда 2774 та турли шаклдаги ЮИК билан оғриган беморлар бўлиб, уларга эверолимус қопламали стентлар ва 1 чи авлод сиролимус қопламали стентлар ўрнатилган. Текширувни натижалари сифатида 9 ва 18 ой муддатда ривожланган кардиал ўлим, миокард инфаркти, стентда аниқланган тромбоз ва қон томирда қайта аралашув кабилар қабул қилинган. 9 ойлик кузатувдан сўнг эверолимус қопламали стентлар катта кардиал асоратлар ривожланиш частотаси бўйича 1 авлод сиролимус қопланган стентлардан қолишмаган (4.9% vs 5.2% сиролимус қопланган стент) [12]. 18 ойдан кейинги содир бўлиши мумкин бўлган ҳолатлар частотасида ҳам иккала стент ўртасида айтарли фарқ бўлмаган. (8.3% vs 8.7% сиролимус қопланган стент; $P=0.66$) [13]. Бироқ 2 йилдан сўнг, стент тромбози аниқланиш даражаси сиролимус қопламали стентлар гуруҳида кўпроқ бўлган (Cypher - 0.9%; Xience V - 0.2%; $P=0.02$). Худди шундай натижалар ЮИК ни стабил шакли билан оғриган беморларда ўтказилган ISAR-TEST-4 текширувида ҳам олинган [14].

Xience V ва Taxis стентини таққослаш. SPIRIT II текширувида ЮИКни стабил шакли билан 300та бемор текширилган, улар 2 гуруҳга 3:1 нисбатда ажратилган 1 гуруҳга эверолимус қопламали стентлар (Xience V) ва 2 гуруҳга паклитаксил қопламали стентлар (Taxis). Текширув натижаси бўлиб ҳон томир ички юзасини кечки юқотилиши қабул қилинган ва шу кўрсаткич бўйича 6 ойдан сўнг иккала стент гуруҳида ишончли фарқ кузатилган ($0.11\pm 0.27\text{мм}$ vs $0.36\pm 0.39\text{мм}$; $P<0.0001$) [15]. Бироқ 2 йилдан сўнг қабул қилинган натижалар бўйича гуруҳларда сезиларли фарқ бўлмаган ($0.33\pm 0.37\text{мм}$ vs $0.34\pm 0.34\text{мм}$ паклитаксел қопламали стент; $P=0.84$) [16].

Навбатдаги текширув SPIRIT III каторида бўлиб, бунда кўпроқ клиник якунларни баҳолашга эътибор берган. ЮИК (тўлиқ ва нотўлиқ шакли) билан оғриган 1000 дан ортик

беморда тери оркали коронар аралашув ўтказилган ва уларга 2:1 стентлар ўрнатилган: 1 гуруҳ – эверолимус қопламали стентлар (Xience V) ва 2 гуруҳ- паклитаксел қопламали стентлар (Taxis). Биринчи гуруҳда иккинчи гуруҳга нисбатан қон томир ички юзасини сегментар юқотилиши натижаси бўйича иккинчи гуруҳга нисбатан сезиларли кам кузатилган. (0.14 мм vs 0.28 мм; $P=0.004$).

Умумий нохуш якунлар частотаси кардиал ўлим миокард инфаркти ва қон томирдаги қайта аралашув кабилар, 9 ойдан сўнг статистик ишончли фарқ қилмаган. (7.2% vs 9.0; difference -1.9%; CI, -5.6%-1.8%). Кардиал ўлим, миокард инфаркти ёки томир реваскуляризация частотаси 12 ойдан кейин эверолимус билан қопланган стентлар қўйилган беморларда паст эди (6.0% vs 10.3%; $RR=0.58$; 95% CI, 0.37-0.90) [17]. Бу текширувларда SPIRIT IV ўрганиш асосида бир стентни аниқлашга қаратилди ва ЮИКни тўлиқ формаси билан 3687 та бемор киритилди. Бу текширувда томирдаги нохуш оқибатлар (кардиал ўлим, МИ) каби кўрсаткичлар 1 йилдан сўнг текширилганда сиролимус қопламали стент ўрнатилган беморларда ишончли кам бўлган (4.2% vs 6.8%; $RR=0.62$; 95% CI, 0.46-0.82). Эверолимус билан қопланган стентлар томирларда қайта аралашуви такрорланиши яхши натижаларни кўрсатди. (2.4% vs 4.6%; $HR=0.54$; CI, 0.38-0.78). Шу билан бир қаторда улар паклитаксел билан стентлардан кардиал ўлим ва МИ каби кўрсаткичлар бўйича қолишмаган (2.2% vs 3.1%; $HR=0.71$; CI, 0.47-1.07). МИ частота ва стентда аниқланган тромбозлар 1 йилдан сўнг эверолимус қопламали стентлар ўрнатилган беморлар гуруҳида қуйи бўлган (1.9% vs 3.1%; $P=0.02$) (0.17% vs 0.85%; $P=0.004$) [18].

Натижалар 2 йил тасдиқланган бўлиб, эверолимус билан қопланган стентлар қон томирда нохуш ҳолатлар ва МИ частотаси бўйича яхши натижа кўрсатган (2.5% vs 3.9%; $P=0.02$) [19]. Стентни қайта тромбози аниқланган ва аниқланиши мумкин бўлган частотаси бўйича 1 гуруҳ касалларда қуйи бўлган (0.4% vs 1.2%; $P=0.008$), шу фактни ҳам ҳисобга олиш керакки SPIRIT IV текширувида 28% беморлар икки қарра дезагрегант терапияни қабул қилишмаган. COMPARE теширувида 1800та турли клиник шаклдаги (60% ўткир коронар синдром, 25% ўткир миокард инфаркти ST сегменти қўтарилиши билан) беморлар киритилиб, уларда коронар артерияларни мураккаб морфологик зарарланиши бўлиб (45% С типидagi стенозлар, стенозни ўртача сони 1 беморга 1,4 ни ташкил қилган), уларга эверолимус ва паклитаксел қопламали стентлар

ўрнатилган. Қабул қилинган натижаларга кўра (комбинациялашган ўлим кўрсаткичи, МИ ва қон томир реваскуляризацияси) 12 ой давомида эверолимус билан қопланган стентлар гуруҳида натижа яхши бўлди (6% vs 9%; $P=0.02$). Қайта аралашув частотаси ҳамда аниқланган ва аниқланиши мумкин бўлган стент тромбози эверолимус билан қопланган стент гуруҳида қуйи бўлган [20]. 2 йилдан сўнг эверолимус билан қопланган стентлар натижалари бўйича ва аниқланган ва аниқланиши мумкин бўлган стент тромбози частотаси бўйича сақлаб қолинган. (0.9% vs 3.9%; $P<0.001$) [21]. Стент тромбозини ривожланиши биринчи ва иккинчи йиллар эверолимус қопланган стент гуруҳида кам бўлган, (0.3% vs 1.5%; $P=0.02$), шу факт асос бўлганки фақатгина 13% юқори хавф гуруҳидаги беморлар иккилама дезагрегант терапияни 1 йилдан ортиқ давом этган.

Xience V қарши Promus Element. Promus Element стенти Xience V стент аналогига бўлиб, антиплорифератив агент ва флюорополимер сақлайди, уларнинг фақат 1 фарқи бор у платина ва хром қотишмалари янги платформаси ўрнатилди [11].

PLATINUM 1 текширувида 530 та бемор (улардан 24% нотўлиқ стенокардия билан) текширилиб улар 2 гуруҳга ажратилган: 1 гуруҳга Promus Element ва 2 гуруҳга Xience V стенти ўрнатилган. Натижалар сифатида нохуш оқибатлар ривожланиши қабул қилиниб, у ўз ичига қон томир стенозида қайта аралашув, МИ ва кардиал ўлимни олган. Натижаларга кўра гуруҳларда статистик ишончли фарқ бўлмаган (2.9% vs 3.4% для Promus Element) учун ҳамда 12 ой давомида гуруҳлар ўртасида МИ ва кардиал ўлим частотаси қайта реваскуляризация аниқланган ва ривожланган стент тромбози кабилар ўртасида деярли фарқ бўлмаган [11].

Зотаралимус билан қопланган стент - Resolute. Resolute стенти тўғрисида клиник маълумотлар бир қатор норандомизирлашган кузатувлар ва иккита Resolute Integrity стенти, ENDEAVOR стентини таққословчи рандомизирланган текширувларни ичига олади. RESOLUTE US кузатуви катта кузатувлардан бири бўлиб ўз ичига 1402та тўлиқ шаклдаги ЮИК билан оғриган беморларни олади. Натижалар сифатида қон томирдаги нохуш оқибатлар частотаси қабул қилиниб ENDEAVOR стенти текширувидаги бор маълумотлар билан солиштирган. Комбинациялашган юрак ўлими кўрсаткичи, МИ ва стенокардия қайталаниши сабабли қайта қон томир реваскуляризацияси Resolute стентини қўллангандан 12 ой ўтиб 3.7%, ENDEAVOR стенти қўллангандан кейинги частота 6.5% ташкил қилган [12].

Хулоса. Биринчи авлод дори қопламали стент жорий этиш, стент рестенозини олдини олиш учун маҳаллий дори етказиб бериш ағенти муҳим самардорлигини исботлади. Дори қопламали стентларни янги авлоди, узок муддатда уларни самарадорлигини ва хавфсизлигини ошириш учун энди мақсади бўлган оқилона ўзгаришлар бўлди. SPIRIT, COMPARE ва Resolute All Comers янги авлод дори билан қопланган стентларни биринчи авлодига нисбатан стент тромбозини камайтириш орқали томир реваскуляризация ва такомиллаштирилган хавфсизлиги нуқтаи назаридан самарадорлигини кўрсатди.

Адабиётлар:

1. Räber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011;123:2819-2828. Abstract
2. Zeiser R, Leveson-Gower DB, Zambricki EA, et al. Differential impact of mammalian target of rapamycin inhibition on CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells compared with conventional CD4+ T cells. *Blood*. 2008;111:453-462. Abstract
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-1323. Abstract
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-231. Abstract
5. Morice M, Colombo A, Meier B, et al; REALITY trial investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: The REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904. Abstract
6. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA*. 2008;299:409-416. Abstract
7. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-662. Abstract
8. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: The PLATINUM (A Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of up to Two De Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1700-1708. Abstract
9. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: The Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV. *Circulation*. 2012;125:1246-1255. Abstract
10. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, et al; for the SORT OUT IV Investigators. 2-Year patient-related versus stent-related outcomes: The SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1140-1147. Abstract
11. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2:286-294. Abstract
12. Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: The SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2009;2:339-347.
13. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: A randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1903-1913. Abstract
14. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-1674. Abstract
15. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201-209. Abstract
16. Yeung AC, Leon MB, Jain A, et al. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: The RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1778-1783. Abstract
17. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010;363:136-146. Abstract
18. Birgelen C, Basalus MWZ, Tandjung K, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: The TWENTE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1350-1361. Abstract